

08/P13,017

AA-943-X

2/3

日 本 国 特 許 庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
事項と同一であることを証明する。

It is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
in this Office.

願 年 月 日  
of Application:

1 9 9 7 年 3 月 2 6 日

願 番 号  
Application Number:

平成 9 年特許願第 0 7 4 0 5 4 号

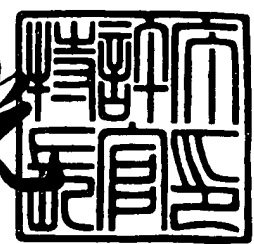
願 人  
Applicant(s):

旭硝子株式会社  
参天製薬株式会社

1 9 9 7 年 1 2 月 1 2 日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Patent Office

荒井寿光



【書類名】 特許願

【整理番号】 970121

【提出日】 平成 9年 3月26日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C405/00  
A61K 31/557

【発明の名称】 ジフルオロプロスタグランジン誘導体

【請求項の数】 7

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市神奈川区羽沢町 1 1 5 0 番地 旭硝子株式会社 中央研究所内

【氏名】 中野 貴志

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市神奈川区羽沢町 1 1 5 0 番地 旭硝子株式会社 中央研究所内

【氏名】 森 信明

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市神奈川区羽沢町 1 1 5 0 番地 旭硝子株式会社 中央研究所内

【氏名】 笹倉 英史

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市神奈川区羽沢町 1 1 5 0 番地 旭硝子株式会社 中央研究所内

【氏名】 松村 靖

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市神奈川区羽沢町 1 1 5 0 番地 旭硝子株式会社 中央研究所内

【氏名】 森澤 義富

【特許出願人】

【識別番号】 000000044

【氏名又は名称】 旭硝子株式会社

【代表者】 瀬谷 博道

【代理人】

【識別番号】 100090918

【弁理士】

【氏名又は名称】 泉名 謙治

【電話番号】 03-3218-5647

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成 8年特許願第348614号

【出願日】 平成 8年12月26日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 009830

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9004246

【プルーフの要否】 要

【書類名】明細書

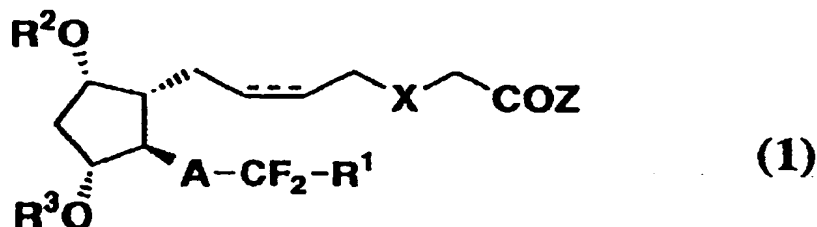
【発明の名称】ジフルオロプロスタグランジン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(1)で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体、またはその塩。

【化1】



(一般式(1)において、

A: エチレン基、ビニレン基、エチニレン基、 $-\text{OCH}_2-$ 、または $-\text{SCH}_2-$ 、

$\text{R}^1$ : 置換あるいは非置換の炭素数3~8のアルキル基、置換あるいは非置換の炭素数3~8のアルケニル基、置換あるいは非置換の炭素数3~8のアルキニル基、置換あるいは非置換の炭素数3~8のシクロアルキル基、置換あるいは非置換のアルアルキル基、または、置換あるいは非置換のアリールオキシアルキル基、

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ : それぞれ独立に、水素原子、アシル基、または下記の単結合、

X:  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、または $-\text{S}-$ 、

Z:  $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^7$ 、または、 $\text{R}^2$ あるいは $\text{R}^3$ とZとが共同して単結合、

$\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ : それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、またはアルアルキル基、

(実線と破線の重複部分: 単結合、シス二重結合、またはトランス二重結合を表す。)

【請求項2】

Aがエチレン基またはビニレン基である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

Xが $-\text{CH}_2-$ である、請求項1または2記載の化合物。

【請求項4】

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ が、ともに水素原子である、請求項1、2または3記載の化合物。

【請求項5】

Zが $-\text{OR}^4$ である、請求項1、2、3または4記載の化合物。

【請求項6】

$\text{R}^1$ が、置換基を有していてもよいアリールオキシアルキル基である請求項1、2、3、4または5記載の化合物。

【請求項7】

$\text{R}^1$ が、フェノキシメチル基、3,5-ジクロロフェノキシメチル基、または3-クロロフェノキシメチル基である、請求項1、2、3、4、5または6記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は15位にフッ素原子2個を有する含フッ素プロスタグランジン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】

天然のプロスタグランジン(PG)類は生体内において合成される一群の生理活性物質で、種々の生理活性を有する局所ホルモンとして生体各組織の細胞機能を調節している。天然型PGの一種であるPGF類は、子宮収縮作用、抗妊娠作用や性周期調節作用を有することから、分娩誘発剤や、動物の性周期同調剤として用いられている。そこで、これら医薬品としてより効果が高く、副作用のないPGF誘導体の開発が内外で鋭意検討されている。

【0003】

天然型の骨格を有するPGF $2\alpha$ の15位にフッ素を導入した誘導体である15-フルオロ-15-デオキシPGF $2\alpha$ は、Bezglouvらによって報告さ

れている。15-フルオロ-15-デオキシPGF $2\alpha$ は、呼吸器系の平滑筋に対し天然のPGF $2\alpha$ の100倍の収縮活性と1000倍の弛緩活性を示し、消化器系および循環器系の平滑筋に対しては天然PGF $2\alpha$ と同様の作用を示すという注目すべき薬理作用が報告されている (Izv.Akad.Nauk SSSR, Ser.Biol., 6, 831(1989))。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

しかし、15-フルオロ-15-デオキシPGF $2\alpha$ 以外に15位にフッ素原子を有するプロスタグランジンF誘導体は全く知られておらず、特に15位にフッ素原子を2個有する15, 15-ジフルオロ-15-デオキシPGF $2\alpha$ 誘導体についてはその合成法も知られていない。上記文献における15-フルオロ-15-デオキシPGF $2\alpha$ の合成は、天然型PGA $2$ の15位をフッ素化したのち、15-フルオロ-15-デオキシPGE $2$ に変換し、9位のカルボニル基を還元して15-フルオロ-15-デオキシPGF $2\alpha$ へと導くというきわめて非実用的な方法により行われている (Dokl.Akad.Nauk SSSR, 250, 468(1980))。

【0005】

本発明は、プロスタグランジンの15位にフッ素原子2個を有する新規なプロスタグランジン誘導体を提供する。

【0006】

【課題を解決するための手段】

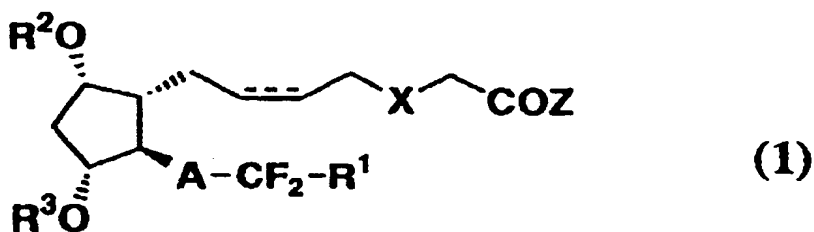
本発明は、15位にフッ素原子2個を有する新規なプロスタグランジン誘導体にかかわる下記発明である。

【0007】

下記一般式(1)で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体、またはその塩。

【0008】

【化2】



【0009】

(一般式(1)において、

A: エチレン基、ビニレン基、エチニレン基、 $-\text{OCH}_2-$ 、または $-\text{SCH}_2-$ 、

$\text{R}^1$ : 置換あるいは非置換の炭素数3~8のアルキル基、置換あるいは非置換の炭素数3~8のアルケニル基、置換あるいは非置換の炭素数3~8のアルキニル基、置換あるいは非置換の炭素数3~8のシクロアルキル基、置換あるいは非置換のアルアルキル基、または、置換あるいは非置換のアリールオキシアルキル基、

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ : それぞれ独立に、水素原子、アシル基、または下記の単結合、

X:  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、または $-\text{S}-$ 、

Z:  $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NHCOR}^5$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SR}^7$ 、または、 $\text{R}^2$ あるいは $\text{R}^3$ とZとが共同して単結合、

$\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ : それぞれ独立に、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、またはアルアルキル基、

実線と破線の重複部分: 単結合、シス二重結合、またはトランス二重結合、を表す。)

【0010】

本発明の含フッ素プロスタグランジン誘導体は、15位に2個のフッ素原子を有する以外は天然型(すなわち、Aがビニレン基、 $\text{R}^1$ がn-ペンチル基、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ がそれぞれ水素原子、Xが $-\text{CH}_2-$ 、Zが $-\text{OH}$ 、かつ、実線と破線の重複部分がシス二重結合である化合物)であってもよい。しかし、本発明の含フ

ッ素プロスタグランジン誘導体は、X鎖が天然型（すなわち、Aがビニレン基かつR<sup>1</sup>がn-ペンチル基）以外のものである化合物がより好ましい。さらには、特にR<sup>1</sup>がアルキル基以外の上記基である化合物が好ましい。

## 【0011】

## 【発明の実施の形態】

本明細書の以下の説明において、有機基が「低級」とは炭素原子1～6個を意味する。より好ましい低級の有機基は炭素数1～4の有機基である。

「アルキル基」は直鎖状または分岐状のいずれでもよく、特に言及しない限り低級アルキル基が好ましい。その適当な例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

## 【0012】

「アルケニル基」としては、特に言及しない限り低級アルケニル基が好ましく、さらに好ましくは炭素数2～6、不飽和基1個の直鎖状または分岐状のアルケニル基であり、その適当な例としては、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、3-ブテニル基、3-ペンテニル基、4-ヘキセニル基等が挙げられる。

## 【0013】

「アルキニル基」としては、特に言及しない限り低級アルキニル基が好ましく、さらに好ましくは炭素数2～6、不飽和基1個の直鎖状または分岐状のアルキニル基であり、その適当な例としては、1-プロピニル基、2-プロピニル基、3-ブチニル基、3-ペンチニル基、4-ヘキシニル基等が挙げられる。

## 【0014】

「アルコキシ基」としては、広く一般のアルコキシ基が用いられるが、低級アルコキシ基が好ましく、さらに好ましくは炭素数1～4の直鎖状または分岐状のアルコキシ基であり、その適当な例としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などが挙げられる。

## 【0015】

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味



する。

「アリール基」とは1価の芳香族炭化水素基をいい、置換基（例えば、低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基など）を有していてもよく、好ましくはフェニル基やその誘導体であり、例えばフェニル基、トリル基、p-ハロフェニル基（例えばp-クロロフェニル基、p-ブロモフェニル基など）、アルコキシフェニル基（例えばメトキシフェニル基、エトキシフェニル基など）などが挙げられる。

【0016】

「アルアルキル基」とはアリール基置換アルキル基をいい、置換基としてのアリール基としては上記のものが挙げられ、またアルキル基の炭素数は1～4が好ましい。その適当な例としては、ベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、フェネチル基などが挙げられる。

【0017】

「シクロアルキル基」は非置換または置換の3～8員環のシクロアルキル基を表す。置換されている場合、置換基としては低級アルキル基、ハロゲン原子、アルコキシ基などが挙げられる。例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、メチルシクロヘキシル基、ジメチルシクロペンチル基、ジメチルシクロヘキシル基、クロロシクロヘキシル基、ジクロロシクロヘキシル基などが挙げられる。

【0018】

「ハロゲン化アルキル基」としては1個以上のハロゲン原子でハロゲン化された低級のハロゲン化アルキル基を表す。フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、ブロモメチル基などが挙げられる。

【0019】

「アシル基」とはカルボン酸の全てのカルボキシル基から水酸基を除いてできる一価あるいは多価の基を表す。上記カルボン酸としては飽和あるいは不飽和の脂肪族カルボン酸、炭素環カルボン酸、複素環カルボン酸を含む。炭素環カルボ

ン酸としては飽和あるいは不飽和の環状脂肪族カルボン酸および芳香族カルボン酸を表す。

## 【0020】

上記一般式(1)で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体(以下、含フッ素プロスタグランジン誘導体(1)ともいう)としては、生理活性や物性の観点より以下のような化合物が好ましい。

## 【0021】

Aとしてはビニレン基またはエチレン基が好ましく、ビニレン基はシスおよびトランスのビニレン基を包含する。特にトランスのビニレン基が好ましい。

Xとしては $-\text{CH}_2-$ が特に好ましい。

実線と破線の重複部分はシス二重結合であることが最も好ましい。

## 【0022】

$\text{R}^1$ としては、天然型PGF $2\alpha$ のX鎖部分に対応する有機基( $\text{R}^1$ 以外の部分が非天然型PGF $2\alpha$ の場合)や種々の非天然型PGF $2\alpha$ 類のX鎖部分に対応する有機基が好ましい。このような有機基としては炭素数3~8のアルキル基、炭素数3~8のアルケニル基、炭素数3~8のアルキニル基、環の炭素数3~8のシクロアルキル基、アルアルキル基、フェニル基などのアリールを有するアリールオキシ基、および種々の置換基を有するこれらの基がある。

## 【0023】

アルキル基には置換基としてシクロアルキル基などの環を有する有機基を有していてもよく、アルケニル基やアルキニル基には置換基としてアリール基やシクロアルキル基などの環を有する有機基を有していてもよい。例えば、シクロアルキル基置換アルキル基、シクロアルキル基置換アルケニル基、アリール基置換アルケニル基などであってもよい。また、アルキル基などの鎖状有機基の炭素原子は酸素原子や硫黄原子に置換されてもよく、鎖状有機基の炭素原子間にシクロアルキレン基やアリーレン基などの環を有する有機基が挿入されてもよい。さらに、シクロアルキル基、アルアルキル基、アリールオキシ基、および置換基としてのこれら環を有する有機基において、その環はアルキル基などの鎖状有機基を置換基として有していてもよい。 $\text{R}^1$ における置換基としては上記の置換基のほか

ハロゲン原子、酸素原子含有置換基、硫黄原子含有置換基、窒素原子含有置換基、その他のものがある。

## 【0024】

置換あるいは非置換の鎖状の $R^1$ としては、特に炭素数5～6の直鎖状のアルキル基、アルケニル基およびアルキニル基、並びに、それらのモノメチル置換体およびジメチル置換体が好ましい。具体的な鎖状の $R^1$ としては、下記の基がある。そのうちでも、 $n$ -ペンチル基、2-メチルヘキシル基、1-メチル-3-ペンチニル基、1-メチル-3-ヘキシニル基、1, 1-ジメチル-3-ヘキシニル基が特に好ましい。

## 【0025】

$n$ -プロピル基、 $n$ -ブチル基、 $n$ -ペンチル基、 $n$ -ヘキシル基、 $n$ -ヘプチル基、 $n$ -オクチル基、 $n$ -デシル基、1-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルペンチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルペンチル基、2-メチルヘキシル基、3-ペンテニル基、1-メチル-3-ペンテニル基、1-メチル-3-ヘキセニル基、1, 1-ジメチル-3-ペンテニル基、1, 1-ジメチル-3-ヘキセニル基、2-メチル-3-ペンテニル基、2-メチル-3-ヘキセニル基、3-ペンチニル基、1-メチル-3-ペンチニル基、1-メチル-3-ヘキシニル基、2-メチル-3-ペンチニル基、2-メチル-3-ヘキシニル基、1, 1-ジメチル-3-ペンチニル基、1, 1-ジメチル-3-ヘキシニル基。

## 【0026】

置換あるいは非置換のシクロアルキル基である $R^1$ としては、炭素数3～8のシクロアルキル基、および1個以上の低級アルキル基で置換されたそのシクロアルキル基が好ましい。特に、非置換シクロペンチル基、非置換シクロヘキシル基、炭素数1～4のアルキル基で置換されたシクロペンチル基、炭素数1～4のアルキル基で置換されたシクロヘキシル基が好ましい。

## 【0027】

置換あるいは非置換のアルアルキル基である $R^1$ としては、ハロゲン原子、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、水酸基等で置換された、ベンゼン環、フラン環、チオフェン環、ナフタレン環等を含むアルアルキル基が好ましい。アルア

ルキル基のアルキル部分（すなわち、アルキレン基）の炭素数は1～4が好ましい。特に好ましいアルアルキル基は、フェニル基を有する炭素数1～2のアルキル基、または1～2個の低級アルキル基やハロゲン原子で置換されたフェニル基を有する炭素数1～2のアルキル基である。

## 【0028】

具体的には、フェニルメチル基、2-フェニルエチル基、3-メチルフェニルメチル基、2-(3-メチルフェニル)エチル基、3-トリフルオロメチルフェニルメチル基、2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、3-クロロフェニルメチル基、2-(3-クロロフェニル)エチル基、2-(3,5-ジクロロフェニル)エチル基、2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル基などが好ましい。

## 【0029】

置換あるいは非置換のアリールオキシアルキル基である $R^1$ としては、ハロゲン原子、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、水酸基等でアリール基が置換されていてもよい、ベンゼン環、フラン環、チオフェン環、ナフタレン環等を含むアリールオキシアルキル基が好ましい。アリール基としてはフェニル基が好ましく、このフェニル基は非置換であるか、ハロゲン原子あるいはハロゲン化アルキル基を1～3個有していることが好ましい。アリールオキシ基で置換されたアルキル基部分の炭素数は1～3が好ましい。

## 【0030】

特に好ましい具体的なアリールオキシアルキル基としては、フェノキシメチル基、3-クロロフェノキシメチル基、3-フルオロフェノキシメチル基、3-トリフルオロメチルフェノキシメチル基、3,5-ジクロロフェノキシメチル基、3,4-ジクロロフェノキシメチル基、3,5-ジフルオロフェノキシメチル基、3,4-ジフルオロフェノキシメチル基、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシメチル基、3,4-ビス(トリフルオロメチル)フェノキシメチル基などがある。

## 【0031】

上記以外の $R^1$ としては、置換基を有するアルキル基の1種である前記シクロ

アルキル基で置換された炭素数1～4のアルキル基が好ましい。このシクロアルキル基としてはシクロペンチル基とシクロヘキシル基が好ましく、このアルキル基としては炭素数1～2のアルキル基が好ましい。具体的なこの基としては、シクロペンチルメチル基、2-シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基などがある。

## 【0032】

上記 $R^1$ としてさらに好ましい基は、上記したような置換あるいは非置換のアリールオキシアルキル基である。そのうちでも、特にフェノキシメチル基、3-クロロフェノキシメチル基、3,5-ジクロロフェノキシメチル基、3,4-ジクロロフェノキシメチル基などの置換あるいは非置換のフェノキシメチル基が好ましい。

## 【0033】

$R^2$ 、 $R^3$ は、それぞれ独立に水素原子あるいはアシル基であるか、または後述する単結合である。好ましくは $R^2$ 、 $R^3$ のいずれも水素原子であるか、一方がアシル基で他方が水素原子である場合である。一方がアシル基である場合は $R^2$ がアシル基であることが好ましい。 $R^2$ 、 $R^3$ の少なくとも一方がアシル基である化合物は生体内での加水分解により生理活性のある化合物に変換されうることよりプロドラッグとして有用である。アシル基としては、炭素数2～20のアシル基、特に2～20の脂肪族炭化水素系のアシル基が好ましい。特に、 $R^2$ 、 $R^3$ のいずれかが炭素数4以上の脂肪族直鎖状炭化水素系のアシル基である含フッ素プロスタグランジン誘導体は、脂溶性が向上したプロドラッグとして有用である。

## 【0034】

Zは、 $-OR^4$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NH SO_2 R^6$ 、 $-SR^7$ 、または、 $R^2$ あるいは $R^3$ とZとが共同して単結合を表す。 $R^2$ あるいは $R^3$ とZとが共同して単結合を表すとは、ZがOHであり、かつ $R^2$ あるいは $R^3$ の少なくとも一方が水素原子である化合物（ $\alpha$ 鎖末端にカルボキシル基、9位あるいは11位の少なくとも一方に水酸基を有する化合物）のカルボキシル基と水酸基とがエステル化反応して生じるような、 $\alpha$ 鎖末端と9位あるいは11位とがエステル結合で

環化していることを表す。このエステル結合で環化した化合物は、生体内で加水分解により生理活性のある化合物に変換されうることより、プロドラッグとして有用である。

## 【0035】

$-OR^4$ 、 $-NHCOR^5$ 、 $-NH SO_2 R^6$ 、または $-SR^7$ で表される基における $R^4 \sim R^7$ としては水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アルアルキル基を用いる。アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびアルアルキル基のアルキル基部分は直鎖状であっても分岐状であってもよく、ハロゲン原子などの種々の置換基を有していてもよい。また、シクロアルキル基、アリール基、およびアルアルキル基の環にはアルキル基その他の置換基を有していてもよい。これら置換基としては、例えば前記 $R^1$ の説明の項で記載した置換基がある。

## 【0036】

$R^4 \sim R^7$ としてのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基としては、それぞれ炭素数が20以下、特に8以下のものが好ましい。具体的なこれら鎖状炭化水素基としては次のものなどが挙げられる。

## 【0037】

アルキル基としては、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、 $n$ -ペンチル基、 $n$ -ヘキシル基、 $n$ -ヘプチル基、 $n$ -オクチル基、 $n$ -デシル基、1-メチルペンチル基、1,1-ジメチルペンチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルペンチル基、2-メチルヘキシル基など。

アルケニル基としては、アリル基、2-ブテニル基、3-ペンテニル基、1-メチル-3-ペンテニル基、1-メチル-3-ヘキセニル基、1,1-ジメチル-3-ペンテニル基、1,1-ジメチル-3-ヘキセニル基など。

アルキニル基としては、プロパルギル基、3-ペンチニル基、1-メチル-3-ペンチニル基、1-メチル-3-ヘキシニル基、1,1-ジメチル-3-ペンチニル基、1,1-ジメチル-3-ヘキシニル基など。

## 【0038】

また、置換アルキル基としては、例えばハロゲン原子置換アルキル基やシクロ

アルキル基置換アルキル基があり、ハロゲン原子置換アルキル基の炭素数は6以下が好ましく、シクロアルキル基置換アルキル基のアルキル基部分の炭素数は1～2が好ましい。ハロゲン原子置換アルキル基としては、例えばトリフルオロメチル基やペンタフルオロエチル基などが挙げられる。シクロアルキル基置換アルキル基としては、例えばシクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基などが挙げられる。

【0039】

シクロアルキル基としてはそれらの炭素数は10以下が好ましい。具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、2, 2-ジメチルシクロプロピル基、3-シクロペンテニル基、3-シクロヘキシニル基、シクロオクタニル基などが挙げられる。

【0040】

アリール基としては置換または非置換のフェニル基が好ましい。置換基としては、アルキル基（炭素数4以下が好ましい）、ハロゲン化メチル基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アシル基、アシルアミノ基、ニトロ基などが好ましい。具体的には、フェニル基、4-メチルフェニル基、4-(*t*-ブチル)フェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-クロロフェニル基、4-アセチルフェニル基、4-ベンゾイルフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基、4-ベンゾイルアミノフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、などが挙げられる。

【0041】

アルアルキル基としてはフェニル基を有する炭素数4以下（好ましくは炭素数1または2）のアルキル基からなるアルアルキル基が好ましい。それらにおけるフェニル基にはアルキル基（炭素数4以下が好ましい）、ハロゲン化メチル基、ハロゲン原子、アルコキシ基、アシル基、アシルアミノ基、ニトロ基などの置換基を有していてもよい。またアルアルキル基のアルキル基部分は分岐を有していてもよい。具体的には次のものなどが挙げられる。

【0042】

ベンジル基、フェネチル基、ジフェニルメチル基、3-メチルフェニルメチル

基、3-クロロフェニルメチル基、3-フルオロフェニルメチル基、3-ブロモフェニルメチル基、3-トリフルオロメチルフェニルメチル基、1-(3-メチルフェニル)エチル基、1-(3-クロロフェニル)エチル基、1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、1-(3-フルオロフェニル)エチル基、1-(3-ブロモフェニル)エチル基、2-(3-メチルフェニル)エチル基、2-(3-クロロフェニル)エチル基、2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、2-(3-フルオロフェニル)エチル基、2-(3-ブロモフェニル)エチル基、1-メチル-2-(3-メチルフェニル)エチル基、1-メチル-2-(3-クロロフェニル)エチル基、1-メチル-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、1-メチル-2-(3-フルオロフェニル)エチル基、1-メチル-2-(3-ブロモフェニル)エチル基。

## 【0043】

$R^4 \sim R^7$  としては、それぞれ、置換基を有していてもよい、アルキル基、シクロアルキル基、およびアルアルキル基であることが好ましい。置換基としてはハロゲン原子または環に結合した炭素数4以下のアルキル基が好ましい。さらに好ましい $R^4 \sim R^7$  はそれぞれアルキル基であり、加えて $R^6$  はハロゲン原子で置換されたアルキル基である。

## 【0044】

Zとしては、特に $-OR^4$  で表される基であることが好ましい。この場合の $R^4$  は水素原子であるか、アルキル基、シクロアルキル基、アルアルキル基などの炭素数1~20の炭化水素基であることが好ましい。 $R^4$  が炭化水素基などである化合物は生体内での加水分解により生理活性のある化合物に変換されうることよりプロドラッグとして有用である。また、炭化水素基の種類を選択して化合物の脂溶性を向上することもできる。最も好ましいZは水酸基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、シクロヘキシルオキシ基、およびベンジルオキシ基である。

## 【0045】

本発明の含フッ素プロスタグランジン誘導体がカルボキシ基などの酸性基を有する場合、例えばZが水酸基である場合、この含フッ素プロスタグランジン誘導



体は塩基との塩であってもよい。同様にアミノ基などの塩基性基を有する場合、酸との塩であってもよい。塩基との塩としては、例えばナトリウム塩やカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩やマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、無置換アンモニウム塩やアルキル置換アンモニウム塩などのアンモニウム塩などがある。酸との塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩などがある。

## 【0046】

本発明の含フッ素プロスタグランジン誘導体は、一般的なプロスタグランジンF2 $\alpha$ と類似の方法により合成できる。例えば、Coreyラクトンを出発原料として、X鎖をまず導入し、得られるエノン類にフッ素化反応を行い、15位にフッ素原子2個を有するX鎖付Coreyラクトンに変換する。次いで、ラクトンをラクトールに還元しWittig反応で $\alpha$ 鎖ユニットを導入し、所望により水酸基の脱保護またはアシル化を行うことにより得られる。さらに、 $\alpha$ 鎖ユニットを導入したのちに、カルボン酸部分をエステル、アシルアミド、スルホンアミド、チオエステルなどに変換し、所望により水酸基の脱保護、またはアシル化を行うことにより、本発明の含フッ素プロスタグランジン誘導体を得られる。

## 【0047】

エノン類にフッ素化反応を行い、15位にフッ素原子2個を有するX鎖付Coreyラクトンに変換するには、種々の公知のフッ素化法が適応できる。例えば、種々の求核的フッ素化剤を用い不活性溶媒中で反応させる方法が採用される。

## 【0048】

原料エノン類がフッ素化反応時においてフッ素化されるおそれのある官能基を有している場合はその官能基をあらかじめ保護基で保護しておくことが好ましい。例えばR<sup>3</sup>が水素原子である場合は保護基で保護して15位のカルボニル基をフッ素化し、その後脱保護を行うことが好ましい。

## 【0049】

保護基としては、例えば、トリオルガノシリル基、アシル基、アルキル基、アルアルキル基、環状エーテル基などがある。また、1,3-ジオールの一般的な

保護基である環状アセタール、環状ケタール、環状オルトエステル、環状シリルエーテル、環状カーボナート、環状ボロナートなどを用いることもできる。なお、9位や11位の水酸基を保護するアシル基は、アシル基である場合の $R^2$ や $R^3$ と同じものであっても異なるものであってもよい。保護基として用いたものの以外のアシル基を有する化合物は、保護基を脱保護した後新たなアシル基を導入することで合成できる。

## 【0050】

トリオルガノシリル基は、アルキル基、アリール基、アルアルキル基、アルコキシル基などの有機基がケイ素原子に3個結合した基であり、特に低級アルキル基あるいはアリール基から選ばれる少なくとも1種の基を3個有するトリオルガノシリル基が好ましい。具体的には、例えば $t$ -ブチルジメチルシリル基、 $t$ -ブチルジフェニルシリル基、トリエチルシリル基、トリフェニルシリル基、トリイソプロピルシリル基などが好ましい。

## 【0051】

アシル基としては、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、 $p$ -フェニルベンゾイル基などが好ましく、環状エーテル基としてはテトラヒドロピラニル基やテトラヒドロフラニル基が好ましい。また、置換基を有していてもよいアルキル基やアルアルキル基としては、メトキシメチル基、1-エトキシエチル基、2-メトキシエトキシメチル基などのアルコキシアルキル基、およびベンジル基、メトキシベンジル基、トリチル基などがある。

## 【0052】

環状アセタール、環状ケタールとしてはメチレンアセタール、エチリデンアセタール、イソプロピリデンアセタールなどが好ましく、環状オルトエステルとしてはメトキシメチレンアセタール、ジメトキシメチレンアセタールなどが好ましい。環状シリルエーテルとしては、1,3-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサニリデン)誘導体などが好ましく、環状ボロナートとしてはフェニルボロナートなどが好ましい。

## 【0053】

上記のような水酸基の保護基は常法により水酸基へ変換できる。例えば、「新

実験化学講座14有機化合物の合成と反応(I)、(II)、(V) (丸善)、  
「プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス」(T. W. Greene著、J. Wiley & Sons)等の成書に記載の方法により、容易に水酸基へ変換できる。

## 【0054】

15位にカルボニル基を有する原料エノン類をフッ素化せしめて15位にフッ素原子2個を有するX鎖付Coreyラク톤を製造する方法においてはフッ素化剤が使用される。また、フッ素化は不活性溶媒中で実施するのが好ましい。さらに、フッ素化は塩基の存在下に行ってもよい。フッ素化の反応温度は、通常の場合、 $-150 \sim +100^{\circ}\text{C}$ 程度であり、 $-80 \sim +40^{\circ}\text{C}$ が好ましい。フッ素化剤の量としては、通常の場合、基質となる原料エノン類の1重量部に対して0.5~20重量部程度が適当であり、好ましくは1~5重量部程度がよい。

## 【0055】

15位にカルボニル基を有する原料エノン類をフッ素化せしめて15位にフッ素原子2個を有するX鎖付Coreyラク톤を製造する方法において使用するフッ素化剤としては、特に限定されず、公知ないしは周知の求核的フッ素化剤を使用できる。例えば、北爪智也、石原孝、田口武夫著「フッ素の化学」(講談社サイエンティフィック)などの成書に記載の求核的フッ素化剤を使用できる。

## 【0056】

具体的には、例えば、三フッ化ジアルキルアミノ硫黄誘導体、テトラフルオロフェニルホスホラン、ジエチルアミン-クロロトリフルオロエテン付加物やジエチルアミン-ヘキサフルオロプロペン付加物などのフルオロアルキルアミン反応剤、HF-ピリジンやHF-トリエチルアミンなどのフッ化水素アミン錯体類、四フッ化ケイ素や四フッ化硫黄、フッ化カリウム、フッ化セシウムやフッ化銀などの金属フッ化物、テトラブチルアンモニウムフルオリド、テトラエチルアンモニウムフルオリドやテトラブチルフルオロホスホランなどのアンモニウムやホスホニウム塩類などが挙げられる。

## 【0057】

収率や選択性の点において、特に好ましい求核的フッ素化剤は三フッ化ジアル

キルアミノ硫黄誘導体で、具体的には、モルホリノサルファトリフルオリド、ペリジノサルファトリフルオリド、ジエチルアミノサルファトリフルオリド、ジメチルアミノサルファトリフルオリドなどが好ましい。

【0058】

不活性溶媒としてはハロゲン系溶媒、エーテル系溶媒、炭化水素系溶媒、極性溶媒、またはこれらの混合溶媒が好ましい。不活性溶媒の量としては、通常の場合、エノン類の1重量部に対して2～500重量部程度が適当で、好ましくは5～100重量部がよい。

【0059】

ハロゲン系溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロベンゼン、ジクロロペンタフルオロプロパン等が好ましい。

エーテル系溶媒としては、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン [THF]、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジグリム、t-ブチルメチルエーテル等が好ましい。

【0060】

炭化水素系溶媒としては、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ペンタン、キシレン、石油エーテル等が好ましい。

極性溶媒としては、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド [HMPA]、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1H)-ピリミジノン [DMPU]、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン [DMI]、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン [TMEDA] 等が好ましい（[ ] 内は略称）。

【0061】

また、フッ素化反応に使用できる塩基としては、第三級アミンや芳香族アミンなどのアミン類、およびアルカリ金属やアルカリ土類金属の塩が好ましい。具体的には、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、ジメチルアミノピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどが挙げられる。

【0062】

一般式(1)で表される化合物の具体例は下記に示すが、これらに限定されない。

【0063】

15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-プロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-プロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-プロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル、

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル。

【0064】

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル、

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル。

【0065】

16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル、

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル。

【0066】

17-フェニル-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

17-フェニル-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-18, 19, 20-

0-トリノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

17-フェニル-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル、

15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル。

【0067】

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル、

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル。

【0068】

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル、

16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル。

【0069】

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル、



17-フェニル-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジ  
ヒドロ-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステ  
ル、

17-フェニル-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジ  
ヒドロ-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステ  
ル、

17-フェニル-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジ  
ヒドロ-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピル  
エステル。

【0070】

15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-3-オキサー-17, 18, 19,  
20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-3-オキサー-17, 18, 19,  
20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-3-オキサー-17, 18, 19,  
20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル、

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフ  
フルオロ-3-オキサー-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン  
F2 $\alpha$  メチルエステル、

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフ  
フルオロ-3-オキサー-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン  
F2 $\alpha$  エチルエステル、

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフ  
フルオロ-3-オキサー-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン  
F2 $\alpha$  イソプロピルエステル。

【0071】

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフ  
フルオロ-3-オキサー-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン  
F2 $\alpha$  メチルエステル、

16-(3,4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15,15-ジフルオロ-3-オキサ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジン F2 $\alpha$  エチルエステル、

16-(3,4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15,15-ジフルオロ-3-オキサ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジン F2 $\alpha$  イソプロピルエステル、

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15,15-ジフルオロ-3-オキサ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジン F2 $\alpha$  メチルエステル、

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15,15-ジフルオロ-3-オキサ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジン F2 $\alpha$  エチルエステル、

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15,15-ジフルオロ-3-オキサ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジン F2 $\alpha$  イソプロピルエステル。

【0072】

16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-15-デオキシ-15,15-ジフルオロ-3-オキサ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジン F2 $\alpha$  メチルエステル、

16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-15-デオキシ-15,15-ジフルオロ-3-オキサ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジン F2 $\alpha$  エチルエステル、

16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-15-デオキシ-15,15-ジフルオロ-3-オキサ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジン F2 $\alpha$  イソプロピルエステル、

16-フェノキシ-15-デオキシ-15,15-ジフルオロ-3-オキサ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジン F2 $\alpha$  メチルエステル、

16-フェノキシ-15-デオキシ-15,15-ジフルオロ-3-オキサ-

17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-3-オキサー  
17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピル  
エステル。

【0073】

17-フェニル-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-3-オキサー-1  
8, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

17-フェニル-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-3-オキサー-1  
8, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

17-フェニル-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-3-オキサー-1  
8, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル、

15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9-ピバロイルプロスタグランジ  
ンF2 $\alpha$  メチルエステル、

15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9-ピバロイルプロスタグランジ  
ンF2 $\alpha$  エチルエステル、

15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9-ピバロイルプロスタグランジ  
ンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル。

【0074】

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフ  
ルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグラン  
ジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフ  
ルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグラン  
ジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフ  
ルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグラン  
ジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル、

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフ

ルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル。

【0075】

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル、

16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル。

【0076】

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9-ピバロイ

ル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル、

17-フェニル-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9-ピバロイル-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

17-フェニル-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9-ピバロイル-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

17-フェニル-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-9-ピバロイル-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル。

【0077】

15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-11-ピバロイルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-11-ピバロイルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-11-ピバロイルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル、

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフ

ルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル。

【0078】

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル、

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル。

【0079】

16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15

ージフルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル、

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-11-ピバロイル-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル。

【0080】

17-フェニル-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-11-ピバロイル-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステル、

17-フェニル-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-11-ピバロイル-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステル、

17-フェニル-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-11-ピバロイル-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステル、

15-デオキシ-15, 15-ジフルオロプロスタグランジンF2 $\alpha$  1, 9-ラクトン、

15-デオキシ-15, 15-ジフルオロプロスタグランジンF2 $\alpha$  1, 11-ラクトン、

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  1, 9-ラクトン。

【0081】

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  1,

11-ラクトン、

16-(3,4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15,15-ジフルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  1, 9-ラクトン、

16-(3,4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15,15-ジフルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  1, 11-ラクトン、

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15,15-ジフルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  1, 9-ラクトン、

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15,15-ジフルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  1, 11-ラクトン、

16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-15-デオキシ-15,15-ジフルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  1, 9-ラクトン。

【0082】

16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-15-デオキシ-15,15-ジフルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  1, 11-ラクトン、

16-フェノキシ-15-デオキシ-15,15-ジフルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  1, 9-ラクトン、

16-フェノキシ-15-デオキシ-15,15-ジフルオロ-17,18,19,20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  1, 11-ラクトン、

17-フェニル-15-デオキシ-15,15-ジフルオロ-18,19,20-トリノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  1, 9-ラクトン、

17-フェニル-15-デオキシ-15,15-ジフルオロ-18,19,20-トリノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  1, 11-ラクトン。



【0083】

15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ 、

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ 、

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ 、

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ 、

16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ 。

【0084】

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ 、

17-フェニル-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ 、

15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロプロスタグランジンF2 $\alpha$ 、

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ 、

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ 。

【0085】

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ 、

16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ 、

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ 、

17-フェニル-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ 、

15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-3-オキサ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ 、

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-3-オキサ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ 。

【0086】

16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-3-オキサ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ 、

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-3-オキサ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$

16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-3-オキサ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ 、

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-3-オキサ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ 、

17-フェニル-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-3-オキサ-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ 。

【0087】

N-メタンシルホニル-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 1

8, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  カルボキサミド、

N-メタンシルホニル-16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  カルボキサミド、

N-メタンシルホニル-16-(3, 4-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  カルボキサミド、

N-メタンシルホニル-16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  カルボキサミド、

N-メタンシルホニル-16-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  カルボキサミド、

N-メタンシルホニル-16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  カルボキサミド、

N-メタンシルホニル-17-フェニル-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-18, 19, 20-トリノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  カルボキサミド。

#### 【0088】

なお、一般式(1)で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体はその構造中に不斉炭素を有するため、各種の立体異性体、光学異性体が存在するが、本発明の含フッ素プロスタグランジン誘導体はこれらすべての立体異性体、光学異性体およびそれらの混合物を包含する。

#### 【0089】

##### 【実施例】

以下に具体例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限られない。

## 【0090】

## [例1]

(1S, 5R, 6R, 7R) - 2-オキサー-7-ベンゾイルオキシ-6- [(1E) - 4- (3-クロロフェノキシ) - 3-オキソ-1-ブテニル] - ビシクロ [3. 3. 0] オクタン-3-オンの合成

## 【0091】

2-オキソ-3- (3-クロロフェノキシ) - プロピルホスホン酸ジメチル 26. 5 g の THF (260 ml) 溶液に氷冷下塩化リチウム 3. 39 g、トリエチルアミン 10. 9 ml を加えた。15 分間攪拌した後、(1S, 5R, 6R, 7R) - 6-ホルミル-7-ベンゾイルオキシ-2-オキサー-ビシクロ [3. 3. 0] オクタン-3-オン 18. 1 g の塩化メチレン (65 ml) 溶液を加えた。0℃で1時間攪拌し、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液/酢酸エチル 1/1 混合物に注ぎ分液した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を乾燥後濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル 1/3-2/1) で精製し、標題化合物 19. 8 g を得た。

## 【0092】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  2.2-2.9(m, 6H), 4.67(s, 2H), 5.09(m, 1H), 5.34(m, 1H), 6.56(d,  $J=15.9\text{Hz}$ , 1H), 6.73-6.97(m, 4H), 7.18(m, 1H), 7.44(m, 2H), 7.58(m, 1H), 7.97(m, 2H).

## 【0093】

## [例2]

(1S, 5R, 6R, 7R) - 2-オキサー-7-ベンゾイルオキシ-6- [(1E) - 3, 3-ジフルオロ-4- (3-クロロフェノキシ) - 1-ブテニル] - ビシクロ [3. 3. 0] オクタン-3-オンの合成

## 【0094】

例1で合成したエノン 5. 00 g の塩化メチレン (150 ml) 溶液に、モルホリノサルファトリフルオリド 19. 8 g を 0℃で加えた。室温で180時間攪拌した後、飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル 2/1) で精製し標題化合物 3. 47 g を

得た。

【0095】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$  2.2-3.0(m, 6H), 4.13(m, 2H), 5.09(m, 1H), 5.30(m, 1H), 5.87(d t,  $J=15.6, 11.2\text{Hz}$ , 1H), 6.15(m, 1H), 6.72(m, 1H), 6.84(m, 1H), 6.97(m, 1H), 7.18(m, 1H), 7.41(m, 2H), 7.55(m, 1H), 7.96(m, 2H).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3): -104.1(\text{m}).$

【0096】

[例3]

(1 S, 5 R, 6 R, 7 R) - 2 - オキサ - 7 - ヒドロキシ - 6 - [ (1 E) - 3, 3 - ジフルオロ - 4 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 - ブテニル] - ビシクロ [3. 3. 0] オクタン - 3 - オンの合成

【0097】

例2で合成したフルオリド3. 47 gをメタノール40 mlに溶解し、炭酸カリウム645 mgを加え、室温で3時間攪拌した。酢酸でpHを7程度にした後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル 1/2 - 2/3) で精製し標題化合物2. 69 gを得た。

【0098】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$  2.0-2.8(m, 6H), 4.09-4.21(m, 3H), 4.95(m, 1H), 5.84(dt,  $J=15.6, 11.2\text{Hz}$ , 1H), 6.07(m, 1H), 6.81(m, 1H), 6.91(m, 1H), 7.01(m, 1H), 7.23(m, 1H).

$^{19}\text{F NMR}(\text{CDCl}_3): -103.7(\text{m}).$

【0099】

[例4]

(1 S, 5 R, 6 R, 7 R) - 2 - オキサ - 3, 7 - ジヒドロキシ - 6 - [ (1 E) - 3, 3 - ジフルオロ - 4 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 - ブテニル] - ビシクロ [3. 3. 0] オクタンの合成

【0100】

例3で合成した(1 S, 5 R, 6 R, 7 R) - 2 - オキサ - 7 - ヒドロキシ - 6 - [ (1 E) - 3, 3 - ジフルオロ - 4 - (3 - クロロフェノキシ) - 1 - ブテニル] - ビシクロ [3. 3. 0] オクタン - 3 - オン1. 57 gのTHF (5

0 ml) 溶液に $-78^{\circ}\text{C}$ でジイソブチルアルミニウムヒドリドのトルエン溶液 (1 M、17.5 ml) を加え、30分間攪拌した後、水 (20 ml)、1 N 塩酸 (40 ml) を加え酢酸エチルで抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル 1/1-3/2) で精製し標題化合物 1.26 g を得た。

## 【0101】

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.0-2.6(m, 6H), 2.89-3.10(m, 1H), 3.98(m, 1H), 4.18(m, 2H), 4.66(m, 1H), 5.57-5.67(m, 1H), 5.79(m, 1H), 6.11(m, 1H), 6.81(m, 1H), 6.92(m, 1H), 6.99(m, 1H), 7.22(m, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $-103.4(\text{m})$ .

## 【0102】

## [例5 (実施例)]

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン  $\text{F}2\alpha$  イソプロピルエステルの合成

## 【0103】

4-カルボキシブチルトリフェニルホスホニウムブロミド 6.21 g の THF (80 ml) 懸濁液にカリウムヘキサメチルジシラジドのトルエン溶液 (0.5 M, 56 ml) を加え室温で30分間攪拌した。例4で合成したラクトール 1.26 g の THF (30 ml) 溶液を $-20^{\circ}\text{C}$ で加え、室温で1時間攪拌した。水を加えて反応を停止し、ジエチルエーテルで洗浄し、水層を酸性としたのち、酢酸エチルで抽出し、乾燥後溶媒を留去しカルボン酸粗製物 1.56 g を得た。

## 【0104】

合成したカルボン酸 1.56 g のアセトン (14 ml) 溶液に1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカー-7-エン 4.28 g、2-ヨードプロパン 5.38 g を加え17時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水、3%クエン酸水溶液、重曹水で洗浄し、乾燥後濃縮した後シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル 1/1) で精製し、標題化合物 0.91 g を得た。

【0105】

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22(d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H), 1.6-2.8(m, 14H), 4.03(m, 1H), 4.18(t,  $J=11.7\text{Hz}$ , 2H), 4.21(m, 1H), 4.99(m, 1H), 5.38(m, 1H), 5.78(dt,  $J=15.6, 11.2\text{Hz}$ , 1H), 6.10(m, 1H), 6.81(m, 1H), 6.92(m, 1H), 6.98(m, 1H), 7.21(m, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): -103.3(m).

【0106】

[例6 (実施例)]

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン  $\text{F}2\alpha$  の合成

【0107】

例5で合成した16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン  $\text{F}2\alpha$  イソプロピルエステル440mgのエタノール(13ml)溶液に0.2N水酸化ナトリウム水溶液(11.3ml)を加え室温で22時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、トルエンで洗浄した。2N塩酸を加えてpHを1程度にした後、酢酸エチルで抽出し乾燥後濃縮し、標題化合物423mgを得た。

【0108】

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.6-2.5(m, 14H), 4.04(m, 1H), 4.14-4.20(m, 3H), 5.38(m, 2H), 5.78(dt,  $J=15.6, 11.2\text{Hz}$ , 1H), 6.09(m, 1H), 6.81(m, 1H), 6.92(m, 1H), 6.98(m, 1H), 7.21(m, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): -103.4(m).

【0109】

[例7 (実施例)]

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン  $\text{F}2\alpha$  エチルエステルの合成

【0110】

例6で合成した16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン  $\text{F}2$

$\alpha$  200 mg のアセトン (2 ml) 溶液に 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン 275 mg、ヨードエタン 316 mg を加え 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水、3%クエン酸水溶液、重曹水で洗浄し、乾燥後濃縮した後シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル 1/1) で精製し、標題化合物 82 mg を得た。

## 【0111】

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.25(t, J=7.3Hz, 3H), 1.6-2.6(m, 14H), 4.04(m, 1H), 4.12(q, J=7.3Hz, 2H), 4.15-4.21(m, 3H), 5.39(m, 2H), 5.78(dt, J=15.6, 11.2Hz, 1H), 6.11(m, 1H), 6.81(m, 1H), 6.92(m, 1H), 6.99(m, 1H), 7.22(m, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): -103.4(m).

## 【0112】

## [例 8 (実施例)]

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン F2 $\alpha$  メチルエステルの合成

## 【0113】

例 6 で合成した 16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジン F2 $\alpha$  221 mg のメタノール (1 ml) -ベンゼン (4 ml) の混合溶媒の溶液にトリメチルシリルジアゾメタン (10%ヘキサン溶液、2.5 ml) を加え 30 分間攪拌した。酢酸を滴下して反応を停止し濃縮した後シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル 1/1) で精製し、標題化合物 65 mg を得た。

## 【0114】

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.6-2.5(m, 14H), 3.66(s, 3H), 4.04(m, 1H), 4.15-4.21(m, 3H), 5.39(m, 2H), 5.78(dt, J=15.6, 11.2Hz, 1H), 6.11(m, 1H), 6.81(m, 1H), 6.92(m, 1H), 6.99(m, 1H), 7.22(m, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): -103.4(m).



【0115】

〔例9（実施例）〕

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステルの合成

【0116】

(1S, 5R, 6R, 7R)-6-ホルミル-7-ベンゾイルオキシ-2-オキサービシクロ[3.3.0]オクタン-3-オンと2-オキソ-3-フェノキシ-プロピルホスホン酸ジメチルより、例1、例2、例3、例4および例5と同様にして標題化合物を合成した。

【0117】

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22(d, J=6.4Hz, 6H), 1.59(m, 1H), 1.66(m, 2H), 1.83(m, 1H), 2.0-2.4(m, 7H), 2.47(m, 1H), 4.02(m, 1H), 4.19(t, J=11.5Hz, 2H), 4.19(m, 1H), 4.99(m, 1H), 5.38(m, 2H), 5.80(dt, J=15.6, 11.2Hz, 1H), 6.10(m, 1H), 6.91(m, 2H), 7.00(m, 1H), 7.30(m, 2H).

$^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): -103.7(m).

【0118】

〔例10（実施例）〕

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ の合成

【0119】

例9で合成した16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステルを用い、例6と同様にして標題化合物を合成した。

【0120】

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.60(m, 1H), 1.67(m, 2H), 1.83(m, 1H), 2.0-2.5(m, 8H), 2.47(m, 1H), 4.03(m, 1H), 4.18(t, J=11.7Hz, 2H), 4.18(m, 1H), 5.36(m, 2H), 5.80(dt, J=15.8, 10.5Hz, 1H), 6.09(m, 1H), 6.91(m, 2H), 6.99(m, 1H), 7.29(m, 2H).

$^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): -103.7(m).

【0121】

[例11 (実施例)]

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステルの合成

【0122】

例10で合成した16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ を用い、例7と同様にして標題化合物を合成した。

【0123】

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.25(t, J=7.2Hz, 3H), 1.55-1.75(m, 3H), 1.85(m, 1H), 2.05-2.50(m, 8H), 4.01(m, 1H), 4.12(q, J=7.2Hz, 2H), 4.20(t, J=11.7Hz, 2H), 4.21(m, 1H), 5.38(m, 2H), 5.81(dt, J=11.1, 15.7Hz, 1H), 6.10(ddt, J=2.0, 9.1, 15.7Hz, 1H), 6.91(m, 2H), 7.00(m, 1H), 7.30(m, 2H).

$^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): -103.3(m).

【0124】

[例12 (実施例)]

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステルの合成

【0125】

例10で合成した16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ を用い、例8と同様にして標題化合物を合成した。

【0126】

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.60(m, 1H), 1.67(m, 2H), 1.84(m, 1H), 2.0-2.4(m, 8H), 2.47(m, 1H), 3.66(s, 3H), 4.02(m, 1H), 4.20(t, J=12.0Hz, 2H), 4.20(m, 1H), 5.38(m, 2H), 5.80(dt, J=16.4, 10.8Hz, 1H), 6.10(m, 1H), 6.91(m, 2H), 7.00(m, 1H), 7.30(m, 2H).

$^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): -103.7(m).

【0127】

[例13 (実施例)]

16-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステルの合成

【0128】

(1S, 5R, 6R, 7R)-6-ホルミル-7-ベンゾイルオキシ-2-オキサ-ビシクロ[3.3.0]オクタン-3-オンと2-オキソ-3-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-プロピルホスホン酸ジメチルより、例1、例2、例3、例4および例5と同様にして標題化合物を合成した。

【0129】

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23(d, J=6.1Hz, 6H), 1.6-2.5(m, 12H), 4.03(m, 1H), 4.17(t, J=11.4Hz, 2H), 4.22(m, 1H), 5.00(m, 1H), 5.39(t, J=5.0Hz, 2H), 5.76(m, 1H), 6.11(m, 1H), 6.83(d, J=1.8Hz, 2H), 7.02(t, J=1.8Hz, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): -103.5(m).

【0130】

[例14]

(1S, 5R, 6R, 7R)-2-オキサ-7-ベンゾイルオキシ-6-[4-(3-クロロフェノキシ)-3-オキソブチル]-ビシクロ[3.3.0]オクタン-3-オンの合成

【0131】

例1で合成したエノン4.08gの酢酸エチル(80ml)溶液に5% Pd-C(580mg)を加えて懸濁させ、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル 1/1)で精製し、標題化合物3.89gを得た。

【0132】

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.68(m, 1H), 1.81(m, 1H), 2.13(m, 1H), 2.35-2.52(m, 3H), 2.68(m, 1H), 2.78-2.95(m, 3H), 4.56(s, 2H), 5.10(dt, J=1.0, 6.0Hz, 1H), 5.20(ddd, J=2.9, 3.3, 6.0Hz, 1H), 6.74(m, 1H), 6.85(m, 1H), 6.97(m, 1H), 7.19(m, 1H), 7.43(m, 2H), 7.55(m, 1H), 7.97(m, 2H).

【0133】

[例15 (実施例)]

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステルの合成

【0134】

例14で合成したケトンより、例2、例3、例4および例5と同様にして標題化合物を合成した。

【0135】

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22(d, J=6.4Hz, 6H), 1.43(m, 2H), 1.65-1.75(m, 4H), 1.9-2.5(m, 10H), 3.95(m, 1H), 4.10(m, 2H), 4.20(m, 1H), 5.00(m, 1H), 5.41(m, 2H), 6.82(m, 1H), 6.93(m, 1H), 6.99(m, 1H), 7.22(m, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): -105.7(m).

【0136】

[例16 (実施例)]

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ の合成

【0137】

例15で合成した16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステルより、例6と同様にして標題化合物を合成した。

【0138】

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.41(m, 2H), 1.65-2.40(m, 14H), 3.95(m, 1H), 4.10(t, J=11.6Hz, 2H), 4.17(m, 1H), 5.40(m, 2H), 6.81(m, 1H), 6.92(m, 1H), 7.00(m, 1H), 7.22(m, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): -105.8(m).

【0139】

[例17 (実施例)]

16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ  
13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグラン  
ジンF2 $\alpha$  メチルエステルの合成

【0140】

例16で合成した16-(3-クロロフェノキシ)-15-デオキシ-15,  
15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノ  
ルプロスタグランジンF2 $\alpha$ より、例8と同様にして標題化合物を合成した。

【0141】

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.42(m, 2H), 1.7-2.4(m, 14H), 3.67(s, 3H), 3.95(m, 1H), 4.11(t,  $J=11.5\text{Hz}$ , 2H), 4.20(m, 1H), 5.41(m, 2H), 6.81(m, 1H), 6.93(m, 1H), 7.00(m, 1H), 7.23(m, 1H).

$^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): -105.8(m).

【0142】

[例18 (実施例)]

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-  
ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イ  
ソプロピルエステルの合成

【0143】

(1S, 5R, 6R, 7R)-6-ホルミル-7-ベンゾイルオキシ-2-オ  
キサ-ビシクロ[3.3.0]オクタン-3-オンと2-オキソ-3-フェノキ  
シ-プロピルホスホン酸ジメチルより、例1、例14、例2、例3、例4および  
例5と同様にして標題化合物を合成した。

【0144】

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23(d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H), 1.4-2.5(m, 18H), 3.95(m, 1H), 4.10-4.9  
4(m, 3H), 5.00(m, 1H), 5.42(m, 2H), 6.92(m, 2H), 7.01(m, 1H), 7.31(m, 2H).

$^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): -105.7(m).

【0145】

[例19 (実施例)]

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-

ドロー17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ の合成

【0146】

例18で合成した16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロー17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  イソプロピルエステルより、例6と同様にして標題化合物を合成した。

【0147】

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.4-2.4(m, 18H), 3.96(m, 1H), 4.12(t, 11.7Hz, 2H), 4.17(m, 1H), 5.40(m, 2H), 6.92(m, 2H), 7.00(m, 1H), 7.30(m, 2H).

$^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): -105.7(m).

【0148】

[例20 (実施例)]

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロー17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  エチルエステルの合成

【0149】

例19で合成した16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロー17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  より、例7と同様にして標題化合物を合成した。

【0150】

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.25(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.4-2.7(m, 18H), 3.95(m, 1H), 4.09-4.18(m, 5H), 5.41(m, 2H), 6.92(m, 2H), 7.00(m, 1H), 7.30(m, 2H).

$^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): -105.7(m).

【0151】

[例21 (実施例)]

16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロー17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$  メチルエステルの合成

【0152】

例19で合成した16-フェノキシ-15-デオキシ-15, 15-ジフルオロ-13, 14-ジヒドロ-17, 18, 19, 20-テトラノルプロスタグランジンF2 $\alpha$ より、例8と同様にして標題化合物を合成した。

【0153】

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.4-2.6(m, 18H), 3.66(s, 3H), 3.95(m, 1H), 4.10-4.19(m, 3H), 5.41(m, 2H), 5.76(m, 1H), 6.92(m, 2H), 7.00(m, 1H), 7.31(m, 2H).

$^{19}\text{F}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ): -105.7(m).

【0154】

【発明の効果】

本発明は、医薬品として有用なプロスタグランジン誘導体である、15位にフッ素原子2個を有するプロスタグランジン誘導体である。上記のように従来の類似化合物の製造法とは異なる製造法により容易に製造できる化合物である。

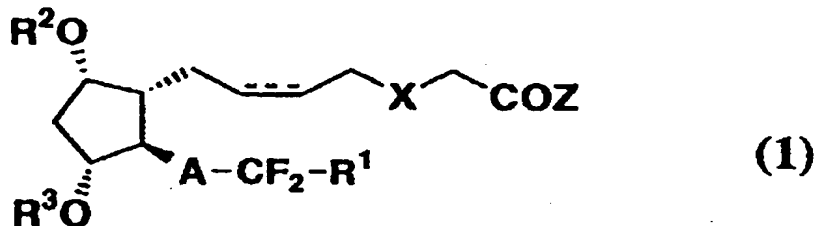
【書類名】要約書

【要約】

【課題】医薬品として有用な15位にフッ素原子2個を有する新規プロスタグランジン誘導体を提供する。

【解決手段】下記式(1)で表される含フッ素プロスタグランジン誘導体(ただし、Aはビニレン基等、 $R^1$ はアリールオキシアルキル基等、 $R^2$ 、 $R^3$ は水素原子等、Zは $OR^4$ ( $R^4$ は水素原子やアルキル基)等を表す)。

【化1】



【選択図】なし



【書類名】  
【訂正書類】

職権訂正データ  
特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】

000000044

【住所又は居所】

東京都千代田区丸の内2丁目1番2号

【氏名又は名称】

旭硝子株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100090918

【住所又は居所】

東京都千代田区丸の内2丁目1番2号 旭硝子株式  
会社内

【氏名又は名称】

泉名 謙治

【書類名】 出願人名義変更届  
【提出日】 平成 9年 9月11日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【事件の表示】  
    【出願番号】 平成 9年特許願第 74054号  
【承継人】  
    【識別番号】 000177634  
    【氏名又は名称】 参天製薬株式会社  
【承継人代理人】  
    【識別番号】 100090918  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 泉名 謙治  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 009830  
    【納付金額】 18,400円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 一部譲渡証書 1  
    【物件名】 委任状 1

29717600529



一部譲渡証書

29717600532



平成 9年 9月 5日

住所 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

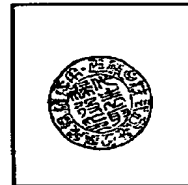
一部譲受人 参天製薬株式会社 殿

代表者 森 田 隆 和

住所 東京都千代田区丸の内二丁目1番2号

一部譲渡人 旭硝子株式会社

代表者 瀬 谷 博 道



下記4件の発明に関する特許を受ける権利のそれぞれ一部を  
貴社に譲渡したことに相違ありません。

記

- 1 特許出願番号 平成 8年特許願第245155号  
発明の名称 含フッ素プロスタグランジン誘導体
- 2 特許出願番号 平成 8年特許願第248139号  
発明の名称 多置換アリアルオキシ基を有するプロスタグランジン類
- 3 特許出願番号 平成 8年特許願第348614号  
発明の名称 ジフルオロプロスタグランジン誘導体
- 4 特許出願番号 平成 9年特許願第 74054号  
発明の名称 ジフルオロプロスタグランジン誘導体

29717600529



①

## 委任状

平成9年9月5日

私儀 識別番号100090918 (弁理士) 泉 名 謙 治 氏  
及び、識別番号100103584 (弁理士) 角 田 衛 氏  
を以て代理人として下記事項を委任致します。

29717600532



1. 特願平8-245155号、特願平8-248139号、  
特願平8-348614号及び特願平9-74054号  
についての名義変更届出及び爾後の本願についての一切の手続。
1. 上記出願に基づく特許法第41条第1項及び実用新案法第8条第1項の規定  
による優先権の主張及びその取下げ
1. 上記出願に関する出願の変更、出願の放棄及び出願の取下げ
1. 上記出願に関する拒絶査定に対する審判の請求
1. 上記出願に関する補正の却下の決定に対する審判の請求
1. 上記出願に関する特許権、実用新案権又は意匠権及びこれらに関する権利に  
関する手続並びにこれらの権利の放棄
1. 上記出願に係る特許に対する特許異議の申立てに関する手続
1. 上記出願に係る特許、特許権の存続期間の延長登録又は意匠登録に対する無  
効審判の請求に関する手続
1. 上記出願に係る特許権に関する訂正の審判の請求
1. 上記各項の手続に関する請求の取下げ、申請の取下げ又は申立ての取下げ
1. 上記各項に関し行政不服審査法に基づく諸手続をなすこと
1. 上記各項の手続を処理するため、復代理人を選任及び解任すること

識別番号000177634

大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

参天興業株式会社

代表者 森田隆和



【書類名】 職権訂正データ  
【訂正書類】 出願人名義変更届

<認定情報・付加情報>

【手数料の表示】  
【納付金額】 4,600円  
【承継人】  
【識別番号】 000177634  
【住所又は居所】 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号  
【氏名又は名称】 参天製薬株式会社  
【承継人代理人】 申請人  
【識別番号】 100090918  
【住所又は居所】 東京都千代田区丸の内2丁目1番2号 旭硝子株式会社内  
【氏名又は名称】 泉名 謙治  
【提出された物件の記事】  
【提出物件名】 委任状（代理権を証明する書面） 1  
一部譲渡証書 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000044]

1. 変更年月日	1990年 9月 6日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都千代田区丸の内2丁目1番2号
氏 名	旭硝子株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000177634]

1. 変更年月日 1990年 8月 6日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

氏 名 参天製薬株式会社